

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.XXXXXX01

XXXX

健脾养正消癥方配合紫杉醇类化疗 对脾虚瘀毒型进展期胃癌预后生存的临床研究

肖作鹏^{1,2}, 张莹^{1,2}, 刘沈林¹, 邹玺¹✉

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏 南京 210029;

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023)

【摘要】目的: 系统性评价健脾养正消癥方配合紫杉醇类化疗对进展期胃癌预后生存的影响。方法: 选取2011年2月—2014年2月江苏省中医院和5个分中心收治的符合纳入标准胃癌患者72例, 随机分为观察组32例和对照组40例。对照组单纯使用紫杉醇类化疗药物, 观察组在对照组治疗基础上联合健脾养正消癥方进行治疗。以患者死亡定义为本次事件终点, 观察患者总生存期、死亡风险和中医证候疗效。结果: 观察组患者总生存期为(413.88 ± 21.68)d, 对照组患者总生存期为(332.00 ± 22.90)d, 两组比较差异具有统计学意义($P = 0.03 < 0.05$)。经Cox回归分析得到, 观察组较对照组的死亡风险明显下降($P < 0.05$)。观察组治疗2个月和4个月的中医证候积分低于对照组($P < 0.05, P < 0.05$), 且观察组中医证候疗效(56.0%, 18/32)显著优于对照组(25.0%, 10/40)($P < 0.05$)。结论: 健脾养正消癥方联合紫杉醇类化疗可以有效延长进展期胃癌患者的总生存期, 改善患者的临床症状, 提高进展期胃癌患者的生活质量。

【关键词】 健脾养正消癥方; 进展期胃癌; 总生存期; 死亡风险

【引用格式】

肖作鹏, 张莹, 刘沈林, 等. 健脾养正消癥方配合紫杉醇类化疗对脾虚瘀毒型进展期胃癌预后生存的临床研究[J]. 中医药信息, XXXX, XX(XX): 1-6.

XIAO Z P, ZHANG Y, LIU S L, et al. Clinical study on prognosis and survival of advanced gastric cancer treated with jianpi yangzheng xiaozheng formula combined with paclitaxel chemotherapy [J]. Information on TCM, XXXX, XX(XX): 1-5.

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在世界上肿瘤患者病死率排名第二。虽然现代医学技术发展迅速, 但胃癌的检出率仍然不高, 早期胃癌临床表现不突出, 症状不明显大多数患者发现时已是晚期^[1]。进展期胃癌患者, 存在较高的复发转移风险, 且生存时间较短^[2]。因此, 预防和治疗胃癌的任务依旧困难与严峻。健脾养正消癥方是南京中医药大学附属医院刘沈林教授根据长期的临床经验和研究成果所创, 临床疗效显著。

因此, 本次研究应用健脾养正消癥方联合紫杉醇类药物治疗进展期胃癌患者32例, 以患者死亡定义为本次事件终点, 观察患者总生存期、死亡风险和中医证候疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2011年2月—2014年2月江苏省中医院和5个分中心(江苏省肿瘤医院、南京鼓楼医院、常州市

基金项目: 国家中医药管理局项目(20085-9-3); 江苏省重点研发计划专项资金(社会发展)项目(BE2019771); 南京中医药大学优势学科项目(ZYX03KF022); 江苏省研究生科研创新项目(KYCX21-1677)

第一作者简介: 肖作鹏(1997-), 男, 2020级中医内科学专业硕士研究生, 主要研究方向: 肿瘤内科。

✉通信作者简介: 邹玺(1975-), 女, 主任医师, 博士研究生导师, 主要研究方向: 中西医结合肿瘤内科。

肿瘤医院、宜兴市中医院和扬州市中医院)经门诊和住院收治的符合纳入标准的进展期胃癌患者72例。随机分为观察组32例和对照组40例,本次研究为对列研究,两组患者在人数方面可有所差距,以排除选择偏倚可能。观察组中男性患者19例,女性患者13例;年龄(60.41 ± 9.87)岁。对照组中男性患者22例,女性患者18例;年龄(55.85 ± 11.79)岁。两组患者的基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获南京中医药大学附属医院伦理委员会审查并审批,伦理审查批件号:2011NL-006-01。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

以《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[3]中的胃癌诊断规范作为参照,术后病理符合胃癌诊断;依据最新国际抗癌联盟(UICC第八版)胃癌TNM分期法^[4]明确其临床分期为Ⅲ和Ⅳ期。

1.2.2 中医诊断标准

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]拟定“脾虚瘀毒型”辨证标准。主症:胃痛胃胀,纳差消瘦,嗳气频作,腹部结块,腹水黄疸,大便色黑;次症:进食梗阻,呕吐反酸,大便不调,乏力倦怠;舌脉:舌质淡或暗,苔白,脉细弱或弦涩。具有主症兼次症中1项或以上,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准

①符合临床分期为Ⅲ和Ⅳ期的胃癌患者;②年龄20~75岁;③心、肺、肝、肾、骨髓等系统功能基本正常者;④中医辨证属脾虚瘀毒型;⑤预计生存期3个月以上;⑥KPS评分 ≥ 60 分;⑦患者自愿参加临床试验并同意接受长期随访。

1.4 排除标准

①存在严重心、肺、肝、肾功能不全的患者;②非原发的胃癌患者;③残疾患者,包括聋哑人、认知或精神障碍者;④存在急性或慢性感染者;⑤对健脾养正消癥方中的成分过敏或服用后不适的患者;⑥正在进行其他临床试验的患者;⑦同时接受其他抗肿瘤药物治疗者。

2 方法

2.1 治疗方案

2.1.1 对照组

予以常规紫杉醇类方案化疗。紫杉醇注射液(百时美施贵宝公司,批准文号:H20090547,规格:30 mg/瓶,静脉滴注);多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20020543,规格:20 mg/瓶,静脉滴注)。化疗阶段给予抗过敏、止吐、抑酸护胃等

预处理,治疗前后监测血常规及肝、肾功能。若治疗期间患者出现中重度骨髓抑制或转氨酶升高者,及时予以升白细胞、保肝降酶的对症处理。

2.1.2 观察组

在对照组化疗方案的基础上配合健脾养正消癥方进行治疗。健脾养正消癥方药物组成:党参15 g,炒白术10 g,茯苓10 g,淮山药15 g,生薏苡仁20 g,陈皮6 g,木香10 g,当归10 g,炒白芍10 g,菝葜30 g,石见穿30 g和炙甘草3 g。并根据患者在化疗阶段出现的症状进行临床加减:脾胃虚寒者加干姜、炮姜;胃阴亏虚者加北沙参、麦冬;痰瘀凝滞者加法半夏、急性子;瘀毒内结者加醋三棱、醋莪术、白花蛇舌草;肠腑燥结者加火麻仁、熟大黄、枳实。中药与化疗同步进行,嘱患者服用中药8周或以上,每日1剂,水煎服,早晚服用。

2.2 观察指标

2.2.1 总生存期

以患者死亡定义为本次事件终点,以总生存期为疗效判定标准,客观评价使用健脾养正消癥方联合紫杉醇类化疗对进展期胃癌患者的获益情况。

2.2.2 中医证候积分

以《中药新药临床研究指导原则(试行)》为准来评判中医症状疗效。主症(胃痛、胃胀、纳差、嗳气、黑便、腹块、腹水、黄疸、消瘦)采用0~9分计分法,分为无、轻、中、重四个级别,分别计0、3、6、9。次症(反酸、进食梗阻、呕吐、腹泻、便秘、乏力)采用0~6分计分法,分为无、轻、中、重四个级别,分别计0、2、4、6。分别在患者入组时、第2月、第4月和第6月记录中医证候积分,并比较两组患者中医证候积分变化情况。

2.3 中医证候疗效评判标准

根据《中药新药临床研究指导原则(临床)》拟定中医证候疗效判定标准。显效:临床症状明显好转或基本消失,疗效指数 $\geq 70\%$;有效:临床症状部分改善,30% \leq 疗效指数 $< 70\%$;无效:临床症状无改善,疗效指数 $< 30\%$ 。

疗效指数 = (治疗前中医证候评分 - 治疗后中医证候评分) / 治疗前中医证候评分 $\times 100\%$

2.4 统计学方法

本研究的临床数据采用SPSS25.0软件进行处理。符合正态分布的资料采用 t 检验,包括组内采用配对 t 检验,组间采用两独立样本 t 检验;等级资料采用秩和检验处理;生存率采用log-rank检验。本文中涉及的统计方法均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者总生存期

观察组患者的总生存期为(413.88 ± 21.68)d, 对照组患者为(332.00 ± 22.90)d, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 说明观察组较对照组可以显著延长患者的总生存期。见表1。生存曲线分析显示, 两组间的生存曲线不存在交集且明显分离, 说明观察组与对照组在总生存期方面有着明显的差别。见图1。

表1 两组患者总生存期的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总生存期(d)	P值
观察组	32	413.88 ± 21.68	0.03
对照组	40	332.00 ± 22.90	

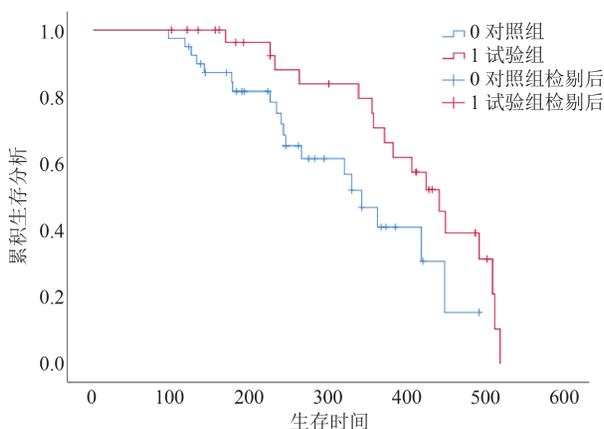


图1 两组患者生存曲线分析

3.2 Cox回归模型分析

纳入性别、年龄、治疗方法、组织分化类型和手术情况影响因素, 建立多因素Cox回归风险模型。结果, 观察组较对照组对总生存期的影响具有统计学意义 [$HR = 0.46$, 95%CI为(0.22 - 0.97), $P = 0.04$]。见图2。可见, 健脾养正消癥方联合化疗可明显降低患者死亡风险($P < 0.05$), 其他因素对患者生存时间的

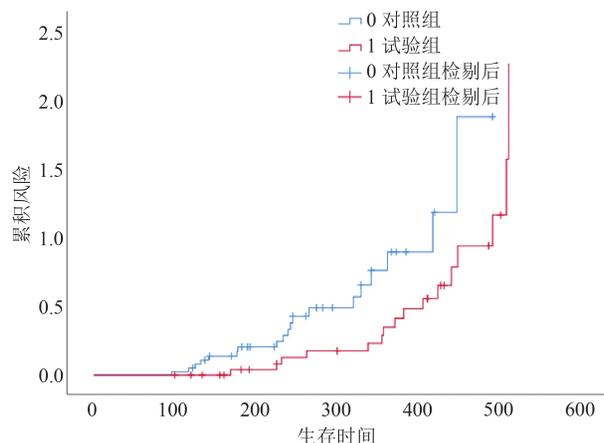


图2 两组患者风险系数图

影响无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者Cox比例风险模型的比较

观察项目	HR	95%CI	P值
年龄(0为<60岁,1为≥60岁)	1.01	0.49 - 2.10	0.97
性别(0为男,1为女)	1.39	0.67 - 2.88	0.38
组织分化(0为低,1为中低,2为中,3为不详)	0.98	0.71 - 1.35	0.90
治疗方法(0为对照组,1为观察组)	0.46	0.22 - 0.97	0.04
是否手术(0为已手术,1为未手术)	1.20	0.59 - 2.45	0.61

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

观察组治疗后2个月和4个月后的中医证候积分低于对照组, 两组比较具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	0个月	2个月	4个月	6个月
观察组	32	22.13 ± 11.56	15.16 ± 9.02**	18.64 ± 8.52*	13.67 ± 7.31
对照组	40	20.78 ± 15.13	25.68 ± 20.09	22.76 ± 17.31	16.56 ± 17.01

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.4 两组患者中医证候疗效比较

观察组的中医证候总有效率为56.3%, 而对照组总有效率仅为25.0% ($P < 0.05$)。见表4。由于化疗副反应明显, 在杀伤肿瘤细胞的同时, 也会损伤正常机体, 使患者出现诸多不适症状, 这导致了中医证候疗效普遍偏低。

表4 两组患者中医证候疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	32	6	12	14	56.2*
对照组	40	3	7	30	25.0

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

4 讨论

胃癌属“胃痛”“脘痞”“胃脘痛”等范畴, 大多数都会表现出胃脘疼痛不适、呕吐黏痰、反酸暖气、进食不顺、形体消瘦等症状。周仲瑛教授首创癌毒学说, 认为胃癌多是由于人体正气亏虚, 脏腑失调, 内生痰瘀, 日久结聚, 正气无力抵御痰瘀之邪, 正气亏虚则邪气愈胜, 邪气渐胜则易进一步耗伤正气, 邪气踞之, 乃生癌毒^[6-7]。刘沈林教授传承周老的癌毒理论, 并根据自身丰富的临床经验和基础研究获得的成果, 首提“脾虚瘀毒”为胃癌的主要病机, 确立“益气健脾, 消癥散结”作为治疗胃癌的首要原则, 创立健脾养正消癥方应用于临床, 治疗进展期胃癌患者, 疗效显著。方中党参、炒白术、淮山药其性平和, 扶植中焦脾胃, 健脾滋胃; 茯苓、炒薏苡仁健脾补虚、渗利湿浊; 木香、陈皮通利三焦气机, 升降诸气; 当归、炒白芍敛阴益营, 散邪行血; 莪朮、石见穿逐瘀散结, 解毒消癥。诸药结合, 共奏扶正消癥之功。临床研究方面, 健脾养正消

瘵方配合化疗可明显减轻机体自身对化疗的毒副作用,使患者的生活质量得到提高^[8]。实验研究表明,健脾养正消瘵方可调控凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达,诱导胃癌细胞凋亡^[9]。该方还可使 N-钙黏蛋白和基质金属蛋白酶的表达水平下调,并上调 E-钙黏蛋白表达,影响胃癌细胞上皮间质转化能力,抑制其转移^[10]。在免疫微环境方面,健脾养正消瘵方可诱导 M2 型肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化,调节免疫微环境以抑制胃癌细胞免疫逃逸的发生^[11]。此外,健脾养正消瘵方还可调控有氧糖酵解水平以抑制胃癌干细胞特性^[12],这种调控机制正是通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路实现的。基于上述研究,均说明健脾养正消瘵方在一定程度上可抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。

紫杉醇是一种二萜类有机化合物,最初由天然红豆杉类植物提取分离而获得^[13]。美国 FDA 于 1998 年正式批准紫杉醇作为抗癌药物,紫杉醇类是临床上治疗胃癌常用的药物,并广泛应用于实体瘤的治疗^[14]。紫杉醇治疗肿瘤的作用机制包括了结合微管蛋白,防止微管解聚,将肿瘤细胞阻断至 G2/M 期,终止细胞的有丝分裂,进而抑制肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡^[15-16]。此外,紫杉醇还可改变 Raf-1 激酶的活性来诱导细胞凋亡^[17]。多西他赛为新一代紫杉醇类化疗药物。尽管多西他赛和紫杉醇通过相类似的作用机制抑制细胞有丝分裂,但在效力和抗肿瘤活性方面存在差异。多西他赛的作用效果明显优于紫杉醇,并且比紫杉醇更有效地结合微管蛋白,以抑制微管解聚。多西他赛不会改变结合微管中的原丝数量,这使得多西他赛具有更小的细胞毒性^[18-19]。多西他赛与 β -微管蛋白结合并损害微管动力学,从而影响有丝分裂和细胞骨架功能,抑制肿瘤细胞的增殖和活力^[20]。此外,多西他赛还可以通过下调抗凋亡因子 Bcl-2 的表达并触发半胱氨酸蛋白酶的激活以调控肿瘤细胞的凋亡^[21-22]。紫杉醇类药物虽然可以有效杀伤肿瘤细胞,延缓病情发展,但其副作用也是非常明显的。在治疗期间患者可出现不同程度的骨髓抑制、过敏反应和胃肠道反应,患者往往不能耐受其副反应而终止化疗,最终导致病情的进展^[23-24]。

本研究结果表明,针对进展期胃癌患者,健脾养正消瘵方联合紫杉醇类化疗,可以有效延长患者的总生存期 Cox 回归分析发现,健脾养正消瘵方联合紫杉醇类化疗可显著降低患者的死亡风险。通过对治疗前后中医证候积分的比较,健脾养正消瘵方联合紫杉醇类化疗能够有效改善患者的临床症状。由此可见,健脾

养正消瘵方对进展期胃癌患者有较好的疗效。下一步拟进行关于健脾养正消瘵方的网络药理学探索和细胞实验研究,以探究该方作用于胃癌的具体机制。

【参考文献】

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10060): 2654-2664.
- [3] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1386-1389.
- [4] 陕飞, 李子禹, 张连海, 等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(1): 15-17.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 207-224.
- [6] 周骏, 赵智强, 刘晓芬. 周仲瑛教授论治胃癌术后的经验[J]. 中医临床研究, 2018, 10(36): 1-3.
- [7] 刘沈林. 再谈中医治疗肿瘤的特点和时机[J]. 江苏中医药, 2020, 52(9): 1-3.
- [8] 邹玺, 陈玉超, 胡守友, 等. 健脾养正消瘵方对胃癌患者晚期生存期和生活质量的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(3): 201-205.
- [9] 邹玺, 吴坚, 刘沈林. 健脾养正消瘵方对胃癌细胞 MGC-803 粘附和侵袭能力的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 854-857.
- [10] WU J, ZHANG X X, ZOU X, et al. The effect of Jianpi Yangzheng Xiaozheng Decoction and its components on gastric cancer[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 235: 56-64.
- [11] 陈敏. 健脾养正消瘵方调控肿瘤相关巨噬细胞极化抑制胃癌上皮间质转化的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016: 74.
- [12] 陶鹤云. 健脾养正消瘵方通过抑制肿瘤糖酵解水平下调胃癌干细胞特性的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020: 74.
- [13] 李雨澎, 林睿, 母润红. 紫杉醇及其联合用药抗肿瘤的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(6): 440-442.
- [14] GALLEGO-JARA J, LOZANO-TEROL G, SOLA-MARTINEZ R A, et al. A compressive review about taxol: history and future challenges[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5986.
- [15] 于莹, 任耘. 紫杉醇临床应用及安全性研究进展[J]. 天津药学, 2017, 29(2): 54-57.
- [16] MCGROGAN B T, GILMARTIN B, CARNEY D N, et al. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1785(2): 96-132.
- [17] BLAGOSKLONNY M V, SCHULTE T, NGUYEN P, et al. Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of Bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a novel c-Raf-1 signal transduction pathway[J]. Cancer Res, 1996, 56(8): 1851-1854.
- [18] 谢文健, 闵江, 钱昆, 等. 多西他赛或伊立替康联合奥沙利铂及替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(19): 2644-2648.
- [19] ALBANY C, SONPAVDE G. Docetaxel for the treatment of bladder

- cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(12):1657–1664.
- [20] JORDAN M A, WILSON L. Microtubules as a target for anticancer drugs[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 253–265.
- [21] KRAMER G, SCHWARZ S, HAGG M, et al. Docetaxel induces apoptosis in hormone refractory prostate carcinomas during multiple treatment cycles[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(11): 1592–1598.
- [22] FABBRI F, AMADORI D, CARLONI S, et al. Mitotic catastrophe and apoptosis induced by docetaxel in hormone – refractory prostate cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 217(2):494–501.
- [23] 张洋婷, 郝艳丽, 马洪波, 等. 紫杉醇治疗进展期胃癌的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6):1524–1527.
- [24] 盛男. 抗肿瘤药紫杉醇注射治疗患者的不良反应发生情况分析[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(7):115–117.
- (收稿日期:2022–10–20)

Clinical Study on Prognosis and Survival of Advanced Gastric Cancer Treated with Jianpi Yangzheng Xiaozheng Formula Combined with Paclitaxel Chemotherapy

XIAO Zuopeng^{1,2}, ZHANG Ying^{1,2}, LIU Shenlin¹, ZOU Xi¹✉

(1. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;*

2. *Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

【Abstract】 Objective: To evaluate the effect of Jianpi Yangzheng Xiaozheng Formula combined with paclitaxel chemotherapy on prognosis and survival of advanced gastric cancer. Methods: A total of 72 patients with gastric cancer were randomly divided into the observation group ($n = 32$) and the control group ($n = 40$). The control group was treated with paclitaxel chemotherapy; on which basis, the observation group was also treated with Jianpi Yangzheng Xiaozheng Formula. The changes of overall survival (OS), mortality risk and TCM symptoms score were observed in the two groups. Results: The OS of the observation group was (413.88 ± 21.68) d, which was significantly higher than (332.00 ± 22.90) d of the control group ($P = 0.03 < 0.05$). The mortality risk of the observation group was significantly lower than that of the control group by Cox regression analysis ($P < 0.05$). The total effective rate of the TCM symptoms score was 56.2% (18/32) in the observation group, which was significantly higher than 25% (10/40) in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Jianpi Yangzheng Xiaozheng Decoction combined with paclitaxel chemotherapy can effectively prolong OS of the patients with advanced gastric cancer, it can improve clinical symptoms and life quality of the patients.

【Key words】 Jianpi Yangzheng Xiaozheng Formula; Advanced gastric cancer; Overall survival; Mortality risk